

Warfarin, potrava a potravinové doplnky

MUDr. Miloslava Matýšková, CSc.

Oddělení klinické hematologie FN Brno

Antikoagulační léčba warfarinem a dalšími deriváty dikumarolu vykazuje významnou interindividuální i intraindividuální variabilitu. Účinek a dávka závisí vedle vrozených dispozic každého jedince na řadě faktorů získaných. Mezi získanými faktory se spolu s klinickým stavem (souběžné choroby) na variabilitě účinku podílí především stravovací návyky a současně užívané léky či potravinové doplňky. V potravě hraje důležitou roli obsah vitamínu K, jehož příjem by měl být u osob užívajících kumarinové deriváty dle posledních doporučení co nejstabilnější. Současně je nutné vyvarovat se řady potravinových doplňků, které mohou tuto léčbu významně ovlivňovat a vyvolat krvácivé projevy i bez ovlivnění laboratorních parametrů.

Klíčová slova: warfarin, K vitamin, potrava, potravinové doplňky.

Warfarin, food and dietary supplements

Anticoagulation treatment with warfarin and other dicoumarol derivatives shows significant interindividual and also intraindividual variation. The effect and doses depend not only on inherited disposition in each individual but also on a range of acquired conditions. Among the acquired factors, besides clinical status, food composition accompanied by medicaments and dietary supplements are very important. In nutrition, content of vitamin K plays an important role. According the latest recommendations, its acquisition should be as stable as possible. It is also simultaneously necessary to avoid a range of dietary supplements because they could be affecting the possibility of bleeding complications without showing on laboratory test results.

Key words: warfarin, vitamin K, food, dietary supplements.

Vask. med., 2010, 2 (3): 127–130

Úvod

Kumarinový derivát warfarin (W) byl poprvé uveden na trh v roce 1948 jako prostředek na hubení hlodavců. Jako lidské antikoagulant byl schválen v roce 1954 a od té doby patří warfarin a další kumarinové deriváty k neužívanějším lékům.

Dávka kumarinových derivátů včetně W potřebná k dosažení terapeutické hladiny je velmi individuální a závisí na řadě faktorů jednak vrozených (polymorfizmy genů, které se podílejí na metabolismu W a vitamínu K), jednak získaných (použitý typ preparátu – generika, věk, výška, hmotnost jedince, složení stravy a užívané léky, případně aktuální onemocnění).

Farmakokinetika a farmakodynamika

Warfarin se po podání vstřebává ze žaludku (vysoká dostupnost) s maximální koncentrací v plazmě za 1,2–4 hodiny. V plazmě se váže na albumin (volná frakce je cca 0,5–3 %). Jeho volná část je metabolizována v játrech za pomoci mikrozomálního systému enzymů cytochromu P450. Tato přeměna určuje poločas látky v plazmě.

Na všech těchto místech může být účinek W významně ovlivněn (tabulka 1). Metabolity W jsou potom většinou vylučovány ledvinami. Jednotlivé typy derivátů kumarinu se od sebe

neliší rychlostí nástupu účinku, ale délkou spon-
tánní úpravy koagulace po jejich vysazení.

Kumarinové deriváty zasahují přímo v cyklu vitamínu K, kde působí jako kompetitivní inhibitory vitamin-K-2,3 epoxid reduktázy. Tím znemožňují karboxylaci zbytků karboxyglutámové kyseliny proteinů na unikátní kyselinu gama-

karboxyglutámovou (Gla-res). Vznikají tak nefunkční formy na vitamínu K-závislých proteinů (tzv. PIVKA formy – **P**rotein **I**nduced in **V**itamin **K** **A**bsece). Látky K-dependentní jsou přítomny ve většině tkání organismu – kosti, ledviny, pankreas, plíce, placenta. Mají klíčovou roli v koagulaci (F II, VII, IX, X, protein C, S, Z, nově i Gas6), jsou

Tabulka 1. Mechanismus ovlivnění warfarinizace

Gastrointestinální trakt (GIT)
- Ovlivnění střevní – např. antibiotika - Absorpce antikoagulantů z GIT – antacida – současné užití preparátů obsahujících např. Fe, Mg, Zn
Biodistribuce
Vytěsnění z vazby na albumin (např. aescin, salicyláty)
Interference s metabolismem vitamínu K
- Obsah K vitamínu v potravě či potravinových doplncích – NATTO – jednorázové podání 100 g má významný vliv na koagulaci přetrvávající 7 dní - Obsah kumarinů – může ovlivnit INR
Biotransformace, tj. jaterní metabolismus
- Enzymatická indukce – i brokolice a růžičková kapusta indukují cytochrom P450 - Inhibice mikrozomálních enzymů
Ovlivnění jiných částí hemostázy
- Primární hemostázy – není ovlivněno INR - Salicyláty - Neznámým mechanismem – většinou není ovlivněno INR
Příměsí léků a jiných látek v tzv. „přírodní medicíně“

důležité v kostním metabolismu (osteokalcin, protein S, matrix gla proteiny – MGP), v biologii cév (prevence kalcifikace – např. MGP) či pro nervový systém (Gas6). Funkce transmembránových Gla proteinů (TMGPs) je dosud neznámá. Ve všech případech jsou Gla-res nezbytné pro jejich funkční aktivitu (1).

Ovlivnění účinku kumarinových derivátů

Pokud nebudeme brát v potaz nedodržování léčebného režimu, problémy v komunikaci mezi pacientem a lékařem, nebo variabilitu laboratorního stanovení, má na účinnost orální antikoagulační léčby (OA) největší vliv aktuální klinický stav, složení stravy včetně případných potravinových doplňků a užívané léky (2).

Antikoagulační léčba je významně ovlivněna při hepatopatii, tyreopatii, městnavé srdeční chorobě, ledvinném selhání, nádorovém onemocnění, při febriliích, průjmovém onemocnění, změny mohou být ale i při migréně či sideropemii (3). Souběžná léčba může účinek OA výrazně ovlivňovat nejrozličnějším mechanismem a není předmětem tohoto sdělení (4).

Publikací o ovlivnění warfarinizace příjmem velkého množství vitamínu K je v literatuře celá řada. Již v roce 1981 bylo upozorněno na nebezpečí redukce účinku W i při redukční dietě v důsledku výrazně zvýšeného příjmu VK (až na 1277 mg), kdy bylo podáváno až 35 mg W/den bez odpovídajícího antikoagulačního účinku (5). Karlson upozornil, že jedna dávka 250 µg VK nebo 250 g brokolice nebo špenátu (obsah VK 200–800 µg) nemá významnější vliv na INR, zatímco vícedenní užívání ano (6).

Proto se začala věnovat velká pozornost stravovacím návykům u osob na W. Dokonce vznikl termín „warfarinová dieta“ pro potravu se sníženým množstvím vitamínu K. Doporučení dodržování této diety, tzn. vynechání veškerých potravin především s vysokým obsahem vitamínu K (listová zelenina, „bylinky“, bylinné čaje, olivový olej atd.) a omezení potravin se středním obsahem vitamínu K (7) se v praxi často převedlo do zákazu užívání jakékoliv zeleniny či ovoce. Můžeme touto dietou nemocným pomoci, nebo je můžeme spíše poškodit? Vitamin K je nezbytný pro život, a jak se v poslední době ukazuje, nejedná se jen o krevní srážení. Je nezbytný nejen pro kostní metabolismus, ale je důležitý zřejmě i pro prevenci srdečních onemocnění (8, 9). Potraviny bohaté na vitamin K jsou důležitým zdrojem ostatních vitaminů, minerálů, antioxidantů a dalších, pro organismus potřebných (a často nezbytných) látek. Tzn., že omezení těch-

to potravin pro nemocného vhodné není. Jak ale zajistit dostatečně účinnou antikoagulační léčbu a současně dostatečný příjem potřebných látek?

V poslední době se prokázalo, že pravidelný příjem VK je nezbytný pro stabilní hodnoty INR, tj. pro dobrou účinnost antikoagulační léčby. Khan T. a kol. (10) sledovali u 53 pacientů se stabilní OA denní záznam o dietě po dobu 4 týdnů a prováděli analýzy krevních vzorků. Ukázali, že na rozdíl od věku a CYP2C9 genotypu příjem VK neovlivňuje potřebnou dávku warfarinu, ale INR negativně koreluje s příjmem vitamínu K (jak pro 4, tak 7denní interval). Změny v příjmu VK u pacientů na stabilní antikoagulaci nebyly ale dostatečně velké na to, aby ovlivnily potřebnou dávku warfarinu. Předpokládá, že část instability v OA je v důsledku nízkého nebo kolísavého příjmu VK v potravě. Tento předpoklad byl v zápětí potvrzen pozorováním, že osoby s nestabilní warfarinizací mají výrazně nižší průměrný denní příjem VK v porovnání se skupinou osob se stabilními hodnotami INR (11).

Navíc lidé s nedostatečným příjmem VK jsou výrazně citlivější i na malé zvýšení VK v porovnání s osobami s dostatečným příjmem, včetně případně malé dávky VK v multivitaminech (12). Pravidelná substituce malou dávkou VK – 100 µg/den u osob s nestabilními hodnotami INR snížila kolísání hodnot a zvýšila počet kontrol, které byly v terapeutickém rozmezí (13).

Schurgers prokázal, že dávka VK statisticky významně snižující INR je cca 150 µg/den u žen a 200 µg/den u mužů. Ukázal dále, že krátkodobá variabilita v příjmu VK nemá tak významný vliv na INR, jak se předpokládá, a i příjem 100 µg/den VK navíc neovlivní OA. Nepravidelný příjem VK však přispívá ke kolísání hodnot INR. Při plánování požitého množství VK je nezbytné také zohledňovat rozdíly v dostupnosti VK různého původu: např. 100 µg syntetického VK1 (fylochinon) odpovídá cca 300 µg VK1 z brokolice a až cca 800 µg VK1 ze špenátu, tj. asi 200 g zeleniny. Nejvýznamnějším zdrojem VK2 (menachinon – MK) v potravě jsou sýry (hlavně MK-9, MK-8), na účinnost W však nemají větší vliv. Antikoagulační léčbu W ale výrazně ovlivňuje NATTO (tradiční japonské jídlo ze sójových bobů produkované pomocí *Bacillus natto*, který tvoří MK-7). Jednorázové podání 100 g NATTO statisticky významně snižuje hodnotu INR po dobu 7 dní (14). Podobně ke snížení INR může dojít i při požití většího množství suší nebo užívání žvýkacího tabáku. Poměrně často se zapomíná, že vysoký obsah VK nalézáme v rostlinných olejích, tj. i v jídle

z nich nebo na nich připravovaných (včetně stravy z rychlého občerstvení) (15).

VK v potravě však není jediný faktor, který může stav warfarinizace ovlivňovat. V praxi je stále nedostatečná pozornost věnována ovlivnění léčby jiným mechanismem než příjmem VK včetně užívání potravinových (a rostlinných) doplňků (nutraceutika, CAM = Complimentary and alternative medicine). Obecně lze látky, které ovlivňují warfarinizaci, rozdělit na ty, které mění hodnotu INR (prostřednictvím VK nebo jiným mechanismem) a tím v podstatě upozorní na možnost interakce, a na ty, které změny INR nezpůsobí. Posledně jmenované buď ovlivňují funkci krevních destiček, nebo obsahují kumariny (15), ev. i salicyláty, často je mechanismus jejich působení na systémy krevního srážení neznámý (např. papain).

Změny INR jsou možné nejen ovlivněním příjmu množství VK, ale také působením na metabolismus W. Koenzym Q10 je chemicky podobný VK a diskutuje se ovlivnění OA, podobně i u bromelainu. Flavonoidy obsažené v grapefruitu inhibují cytochrom CYP3A4, který metabolizuje i W. Tento enzym je inhibován také echinaceou, heřmánkem či např. vilcatorou (*Uncaria tomentosa*). CYP2C9 inhibuje např. ginko biloba, ipriflavon (derivát soji), ale také vitamin A (15). Naopak třeba třezalka indukce CYP3A4 (16). Větší množství brusinek či brusinkové šťávy zvyšuje INR dosud ne zcela jasným mechanismem, mimo jiné se uvažuje o podílu salicylátů a flavonoidů (15). Také větší množství sojového mléka může snižovat INR neznámým mechanismem.

Většina prací se shoduje na tom, že i alkohol může ovlivňovat účinek W, a to nejen ve větším množství. Zdá se, že i malé dávky např. piva, pokud jsou užívány pravidelně, mohou vést ke zvýšení PT INR (5, 17).

Kumariny jsou obsaženy v řadě rostlin (např. mrkev, petržel, jahody, meruňky, tomka vonná, koriandr, tabák, arnika, vanilka, anýz, heřmánek, jetel, komonice, koňský kaštan, kořen lékořice a libečku, mučenka, pískavice, ruta vonná) (18). Kumarin je aromatická sloučenina, která chrání rostliny proti hmyzu a částečně i proti hlodavcům. Jako přídatek do potravin byl zakázán v polovině 20. století, povolen je pouze například v aromatických alkoholických (Zubrowka) či energetických nápojích. Ve vyšších dávkách může poškozovat játra a ledviny. Je základem pro výrobu antikoagulantů, sám ovšem funguje jen slabě protisrážlivě, ale snadno se na dikumarol slučuje. Ve větších dávkách může u člověka způsobit krvácení (15) a bolesti hlavy.

Salicyláty jsou ve vodě rozpustné sloučeniny, které jsou přítomné v rostlinách často i ve vysokých koncentracích. Mají stejné vlastnosti jako ASA, tj. jsou schopny inaktivace COX1, liší se pouze biologickou dostupností a farmakokinetikou. Jsou přítomny v řadě potravin, jejich koncentrace však bývá poměrně nízká a nepředpokládá se, že by mohly výrazněji zvýšit riziko krvácení u lidí na W. Svoji vazbou na plazmatické bílkoviny však zřejmě mohou také vytěsnit W (15). Salicyláty obsahuje např. bříza, topol, vrba bílá, višňolistá, tužebníček jilmový, ploštičník hroznovitý, prvosienka vyšší, jahody, ostružiny a další ovoce.

Celá řada potravin, bylin a dalších látek vykazuje protidestičkové působení, např. ananas, borůvka, cibule, česnek, ginko biloba, hřebíček, kopretina, řimbaba, kurkuma, rybí olej a olej z lněného semínka, papája, paprika, srdečník obecný, tužebníček (obsahuje i heparinu podobné látky), zázvor, zelený čaj. Rybí tuk (omega 3 mastné kyseliny) ovlivňuje agregaci trombocytů a způsobuje alteraci fibrinolýzy, tj. může zvyšovat riziko krvácení (15, 19).

Poměrně závažným problémem může být i čínská medicína, která se i u nás stále častěji objevuje. Např. Danshen (kořen šalvěje červenokořenné) zvyšuje vstřebávání W, maximální koncentraci v plazmě a redukuje poločas jeho eliminace, tím zvyšuje INR, současně inhibuje krevní destičky (18). Dong quai (Angelica sinensis) obsahuje šest druhů kumarinů, prodlužuje protrombinový čas, in vitro navíc inhibuje aktivitu cyklooxygenázy a agregaci trombocytů. Při užívání Harpagophytum procumbens (čertův dráp, spár) jsou popsány podkožní krvácivé projevy při současném užívání W (15). Quilinggao (směs bylin) snižuje funkci trombocytů a má antitrombotický vliv (20).

U některých látek je prokázáno ovlivnění W a jejich současné podávání se považuje za kontraindikované (ginko, česnek, danshen, dong quai). U jiných se ovlivnění pouze předpokládá a při současném podávání se požaduje zvýšený dohled (19, 20). Především se riziko týká užívání velkých dávek těchto preparátů. Velkou pozornost je třeba věnovat i různým preparátům podporujícím hubnutí nebo redukční dietě s vysokým obsahem proteinů (15).

Některé látky naopak snižují účinnost léčby, např. ženšen neznámým mechanismem.

Předpokládá se, že warfarinizaci mohou ovlivnit i vitaminy ve vyšší dávce: dávky vitamínu C > 500 mg/den snižují antikoagulační aktivitu warfarinu, zřejmě tím, že snižují vstřebávání W. Podávání vysokých dávek vitamínu A, D a asi i E (udávaná dávka začíná na hodnotě 400 IU/den

a více) může zvýšit účinek warfarinu a tím potenciálně vést ke zvýšené krvácivosti (15,19).

Obecně se upozorňuje na špatnou informovanost pacientů (a často i zdravotníků) o možnosti ovlivnění jakékoliv léčby potravinovými doplňky. Nejčastěji užívané nevitaminové potravinové doplňky jsou glukosamin/chondroitin 11 %, rybí tuk 10 %, brusinkový extrakt 6 %, koenzym Q10 5 %, zelený čaj 3 %, extrakt grapefruitu 2 % (21). Jiné zdroje udávají na předních místech česnek, echinaceu, palmu serenu plazivou, ginko, sóju ad. (19). Více než třetina dotázaných pacientů uvádí, že s nimi nebyly probrány možné interakce potravinových doplňků s warfarinem (21), řada z nich ani neví, že se o potravinové doplňky jedná.

Jak postupovat?

Před zavedením p. o. antikoagulační léčby je nezbytné pacienty řádně poučit o účinnosti kumarinových derivátů, rizicích a opatřeních při této léčbě. Je nutné je informovat o vlivu, který mohou mít na antikoagulační léčbu léky, potraviny hlavně s vyšším obsahem vitamínu K (22), potravinové doplňky včetně řady bylin, a o nezbytnosti informovat lékaře v případě nově nasazovaných léků či užívání jiných látek a změnách ve stravování (23). Při zavádění léčby by měly být s nemocným probrány stravovací návyky a sepsány všechny léky, které současně užívá (warfarin by např. neměl být užíván společně se stopovými prvky typu železa, zinku – mezi W a těmito léky by měl být několikahodinový rozestup).

Nemocný by neměl výrazněji měnit složení potravy, měl by ale dbát na co nejpestřejší složení (22) a jíst vždy od každého typu jídla spíše menší množství. Měl by důsledně dbát na co nejstabilnější příjem vitamínu K (doporučováno 100–150 µg/den). Teprve v případě, že se objeví problémy s nedostatečnou účinností warfarinu, je vhodné znovu stravování projít a zkontrolovat veškeré další léky a látky, které používá, a zvažovat jejich možný účinek. K informacím o možných interakcích warfarinu je možné využívat internet, kde jsou doplňovány i zkušenosti a odkazy. Dostupné webové stránky jsou např. www.warfarinfo.com, http://dietary-supplements.info.nih.gov, www.naturaldatabase.com, www.natural-standard.com. V případě pozorování nežádoucích účinků je možné se zapojit do registru, který je na www.clotcare.com.

Závěr

Podmínkou pro řádné vedení antikoagulační léčby je (a) erudovaný lékař, který má zkušenosti s dostatečně velkým počtem pacientů a trvale

se v problematice antikoagulační léčby vzdělává; (b) dostatečně informovaný a dobře spolupracující pacient; (c) pečlivě odebraná především farmakologická anamnéza včetně informace o případných nutraceutikách; (d) laboratoř, která má řádně zavedený systém kontroly kvality a úspěšně se účastní cyklů externí kontroly kvality; (e) v neposlední řadě je potom nutná důsledná týmová spolupráce s ostatními odbornostmi k zajištění potřebných zákroků nebo v případě, že se objeví komplikace léčby.

Pacient by měl dbát na pravidelný příjem vitamínu K. Pokud začne brát potravinové doplňky, musí, podobně jako v případě nasazení nových léků, ihned informovat svého lékaře. V případě, že se jedná o látku, u které se případné interakce mohou předpokládat, a nemocný na jejím užívání trvá, je nutná zvýšená frekvence klinických i laboratorních kontrol. Kontrolovat INR je v tomto případě, podobně jako při zahájení warfarinizace, nasazení nových léků či při rozkolísání hodnot INR z jiných důvodů, nutné tak dlouho, dokud se nedosáhne doporučeného terapeutického rozmezí minimálně ve dvou po sobě jdoucích odběrech. Může se stát, že kontroly jsou nutné i ve dvou až třídních intervalech v případě výrazného ovlivnění INR či u vysoce rizikových nemocných. Většinou však dostatečně sledování po týdnu.

Literatura

1. Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *J Thromb. Haemost.* 2004; 2: 2118–2132.
2. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1633–1652.
3. Demirkan K, Stephens MA, Newman KP, Self TH. Response to Warfarin and Other Oral Anticoagulants: Effects of Disease States. *South Med J* 2000; 93 (5): 448–455.
4. Suchý D. Lékové interakce warfarinu s běžně používanými léky a potravinovými doplňky. *Praktické lékařství* 2006; 1: 268–269.
5. Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired Warfarin resistance and weight-reducing diet. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 507–509.
6. Karlson B, Leijb B, Hellström K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of Warfarin treatment. *Acta Med. Scand.* 1986; 220: 347–350.
7. Kessler P. Antikoagulační léčba warfarinem v roce 2006. *KF* 2006; 4 (1): 43–51.
8. Adams J, Pepping J. Vitamin K in the Treatment and Prevention of Osteoporosis and Arterial Calcification. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2005; 62 (15): 1574–1581.
9. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr.* 2004; 134 (11): 3100–3105.
10. Khan T, Wynne H, Wood P, et al. Dietary vitamin K influence intra-individual variability in antikoagulant response to warfarin. *Br J Haematol* 2004; 124: 348–354.
11. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 872–875.

12. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, et al. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1018–1024.

13. Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, et al. Low-Dose Vitamin K to Augment Anticoagulation Control. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (12): 1746–1751.

14. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004; 104: 2682–2689.

15. Nutescu EA, Shapiro LN, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5 (3): 433–451.

16. Tůmová L, Bajerová J. Hypericum perforatum interakce s ostatními léky (I). *Praktické lékařství* 2006; 1: 28–30.

17. Havrda DE, Mai T, Chonlahan J. Enhanced Antithrombotic Effect of Warfarin Associated With Low-Dose Alcohol Consumption. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (2): 303–307.

18. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential Interactions Between Alternative Therapies and Warfarin. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57 (13): 1221–1227.

19. www.uzs.tul.cz/skripta/data/2008-01-17/13-40-36.doc

20. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of Warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165:1095–1106.

21. Wittkowsky AK. Dietary supplements, herbs and oral anticoagulants: the nature of the evidence. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 72–77.

22. Ryšavá L. Omezovat konzumaci zeleniny při léčbě warfarinem a etylbiskumacetátem? *Interní Med.* 2008; 10 (12): 581–582.

23. Johnson MA. Influence of Vitamin K on Anticoagulant Therapy Depends on Vitamin K Status and the Source and Chemical Forms of Vitamin K. *Nutrition Reviews* 2005; 63 (3): 91–100.

Článek je převzatý z *Interní Med.* 2010; 12(2): 87–91.

MUDr. Miloslava Matýšková, CSc.

Oddělení klinické hematologie FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
mmatys@fnbrno.cz

Štěpán Svačina et al.: Poruchy metabolismu a výživy

Monografie zpracovává významné téma, které v tomto rozsahu a v této formě nebylo v naší literatuře dosud publikováno. Metabolické choroby jsou představeny jak z pohledu genetika, tak z pohledu pediatra, internisty a případně dalších specialistů. Tato syntetizující forma zpracování umožňuje čtenáři komplexní pohled na řadu metabolických onemocnění. Hlavní důraz byl položen na choroby hromadného výskytu, což ocení zvláště kliničtí i ambulantní internisté, pediatři, endokrinologové a všeobecní lékaři.

Galen, 2010, 505 s., 1. vydanie, ISBN 978-80-7262-676-2

Galen, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178, fax: 257 326 170, e-mail: objednavky@galen.cz



www.galen.cz

- Slovenská neurologická spoločnosť
- Neurologická klinika SZU
- spoločnosť SOLEN
- časopis *Neurológia pre prax*

organizujú

Sympóziu praktickej neurológie Neurológia PRE PRAX

4.
ročník

14. – 16. október 2010
Hotel Atrium, Nový Smokovec

www.solen.sk

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Michaela Malová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384

e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk

Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Lundbeck



GENERÁLNY PARTNER



HLAVNÍ PARTNERI